



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



En quoi la Covid-19 concerne la prise en charge des rhumatismes inflammatoires ? Place de la vaccination selon les cas



How does Covid-19 relate to the management of inflammatory rheumatic diseases? Place of vaccination according to the case

Jacques Morel^{a,*}, Christophe Richez^b

^a Département de rhumatologie, CHU et université de Montpellier, Montpellier, France

^b Département de rhumatologie, CHU et université de Bordeaux, Bordeaux, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 15 novembre 2021

Disponible sur Internet le 4 décembre 2021

Rhumatismes inflammatoires
Covid-19
Vaccins

RÉSUMÉ

La pandémie de Covid-19 a clairement impacté la prise en charge des rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC) en termes de rupture de suivi et de rupture de traitement en raison du risque d'infection sévère liée à la maladie et aux traitements immuno-modulateurs. Des traitements permettent maintenant de prévenir ces formes sévères incluant des vaccins et des anticorps monoclonaux spécifiques dirigés contre la protéine « Spike » du virus SARS-CoV2. Parmi les traitements utilisés dans les RIC, les corticoïdes et le rituximab apparaissent clairement comme associés à une forme sévère de la Covid. La réponse humorale vaccinale après vaccination avec des vaccins à ARN messager (ARNm) apparaît diminuée sous méthotrexate, abatacept et surtout rituximab. Des schémas vaccinaux spécifiques ont déjà été proposés pour les patients sous rituximab et devraient s'affiner au fur et à mesure des connaissances car ces vaccins devraient s'inscrire maintenant dans le calendrier vaccinal de nos patients. Pour ceux qui ne développent pas d'anticorps après un schéma vaccinal complet, l'association d'anticorps casirivimab et imdévimab peut être administrée mensuellement en préventif ou en post-exposition.

© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de Société Française de Rhumatologie.

ABSTRACT

The Covid-19 pandemic has clearly impacted the management of inflammatory rheumatism in terms of discontinuation of follow-up and discontinuation of treatment due to the risk of severe infection linked to the disease and to immunomodulatory treatments. Treatments are now available to prevent severe forms of the disease, including vaccines and specific monoclonal antibodies directed against the S protein of the SARS-CoV2 virus. Among the treatments used to treat inflammatory rheumatism, corticosteroids and rituximab are clearly associated with a severe form of Covid. The humoral vaccine response after vaccination with messenger RNA (mRNA) vaccines appears to be reduced with methotrexate, abatacept and especially rituximab. Specific vaccine regimens have already been proposed for patients undergoing rituximab and should be refined as more knowledge becomes available, as these vaccines should now be part of our patients' vaccination schedule. For those who do not develop antibodies after a complete vaccination regimen, the combination of casirivimab and imdevimab antibodies can be given monthly as a preventive measure or just after exposure.

© 2021 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of Société Française de Rhumatologie.

Keywords:
Arthritis
Covid-19
Vaccines

1. Introduction

Le 11 mars 2020, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré l'état de pandémie infectieuse secondaire à un coronavirus dénommé SARS-CoV-2. Après plus d'un an et demi d'intense

* Auteur correspondant. Département de rhumatologie, CHU et université de Montpellier, 34295 Montpellier Cedex 5, France.
Adresse e-mail : j-morel@chu-montpellier.fr (J. Morel).

recherche, des progrès thérapeutiques ont été réalisés avec surtout l'arrivée des vaccins contre la Covid-19 qui limitent considérablement la survenue de forme sévère de l'infection. Des traitements préventifs, tels qu'un cocktail d'anticorps sont aussi désormais proposés pour les patients les plus immunodéprimés ne répondant pas à la vaccination. Depuis le début de la pandémie, les rhumatologues ont été assaillis de questions par les patients atteints de rhumatismes inflammatoires chroniques sur les risques de développer une forme sévère de Covid avec les traitements anti-inflammatoires et immuno-modulateurs puis sur les indications, contre-indications, l'efficacité et la tolérance des vaccins.

2. Rhumatismes inflammatoires et risque de forme sévère de Covid

Dès le début de la pandémie, notre communauté s'est interrogée sur un potentiel risque de forme plus sévère chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques à médiation immune (IMID). En effet, ces patients étaient déjà connus pour être à risque de complications lors d'infections des voies respiratoires par certains pathogènes ou lors de certaines infections virales. Le haut conseil de la santé publique (HCSP) a ainsi considéré dès le début de l'épidémie en France que les personnes avec une immunodépression acquise par traitements immunosuppresseurs, biomédicament et/ou une corticothérapie à dose immunosuppressive devaient être identifiées comme des sujets à risque. Les données de la cohorte Française (French RMD cohort) de patients atteints d'IMID et ayant développé le Covid-19 confirment le rôle important des comorbidités déjà identifiées dans la population générale dans la survenue de forme sévère de l'infection [1]. Les atteintes viscérales spécifiques, notamment la pneumopathie interstitielle diffuse, apparaissent aussi comme un facteur favorisant de forme sévère propre à ces pathologies. Sans surprise, les patients atteints de connectivites ou de vascularites, probablement du fait des atteintes viscérales plus fréquentes (rein et poumon), sont plus à risque de formes sévères que ceux atteints de RIC. Certains traitements exposent à un risque accru de forme sévère et de décès tels que les corticoïdes en amont de l'infection par le Covid-19, notamment pour les doses supérieures à 10 mg/j, et le rituximab. Un travail complémentaire sur la même cohorte a d'ailleurs montré que plus la perfusion de rituximab était récente, plus le risque de forme sévère était important [2]. La *Global Rheumatology Alliance* (GRA), avec 3729 cas, retrouve des résultats similaires, mais a aussi permis d'identifier un risque accru de décès chez les patients avec une activité spécifique de leur pathologie inflammatoire (activité modérée à sévère) [3]. Un bon contrôle avec une posologie « acceptable » de corticoïdes apparaît donc être aussi un bon moyen de diminuer le risque de forme sévère chez nos patients. Pour les autres traitements ciblés, les données des cohortes Française et GRA suggèrent que le méthotrexate, les biomédicaments anti-TNF et les anticorps anti-IL-6R ne sont pas associés à un sur-risque de forme sévère [1,3]. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, malgré les inquiétudes en début de pandémie, ne semblent pas non plus associés à un risque accru d'être infecté ou de développer une forme sévère [4,5]. Les données sont moins claires pour d'autres molécules. Ainsi, la sulfasalazine pourrait être associée à un risque augmenté de décès par rapport à l'utilisation de méthotrexate [6]. Aucune explication n'a pu être avancée et ces résultats demandent confirmation. Moins surprenant, la plupart des immunosuppresseurs, tels que l'azathioprine, le mycophénolate mofétil et le cyclophosphamide, augmentent le risque de mourir du Covid, encore qu'il soit difficile de différencier l'effet propre de la molécule d'un biais d'indication. Quoi qu'il en soit, ces patients doivent être considérés à haut risque, avec l'accès à la prise en charge que ce statut autorise. La problématique avec les JAKi est diffé-

rente et ressemble au problème de la corticothérapie. En effet, les JAKi seraient associés à une sévérité majorée de l'infection Covid-19 lorsqu'utilisé comme traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (PR) [7], et donc en amont de l'infection, alors qu'ils pourraient avoir un effet bénéfique lorsqu'utilisé comme traitement du Covid-19 chez les patients avec une forme sévère [8,9]. On retrouve le concept d'un effet délétère lors de la phase virale, mais bénéfique lors de la phase inflammatoire du Covid. Ces études se sont basées sur des cohortes de RIC pour identifier des facteurs de risque de forme sévère. Mais quid du risque vis-à-vis du Covid des patients atteints de rhumatismes inflammatoires par rapport à la population générale ? Une étude anglaise a permis d'identifier les facteurs associés aux 10.926 décès liés au Covid, au cours des 3 premiers mois de la pandémie [10]. Les patients atteints d'une PR, d'un lupus systémique ou d'un psoriasis ont un risque de décès lié au Covid un peu plus élevé que les patients sans ces pathologies (HR ajusté sur les comorbidités classiques = 1,19 ; IC 95 % 1,11–1,27). D'autres études semblent confirmer ce sur-risque de forme sévère de Covid en cas de RIC, et surtout de vascularite [11–14]. Un risque comparable a été identifié dans la PR au sein de la cohorte utilisant les données des vétérans Américains (comparaison de 33 886 PR au même nombre sans PR) [15].

Nos patients atteints de RIC sont donc plus à risque de développer des formes sévères de Covid-19, notamment s'ils souffrent de comorbidités classiques (obésité, diabète, hypertension artérielle, insuffisance rénale), s'ils présentent des atteintes viscérales spécifiques en particulier pulmonaires (syndrome interstitiel), si leur maladie est active et s'ils sont traités par corticoïdes ou immunosuppresseurs puissants. Parmi les traitements ciblés, le rituximab est clairement associé à un risque de développer une forme sévère de Covid-19 [1,2]. Un doute persiste encore pour les JAKi [7].

3. Vaccinations des RIC contre la Covid-19

Les premiers vaccins à avoir obtenu des autorisations en Europe étaient le vaccin à ARN messager (ARNm) BNT162b ou Comirnaty® (Pfizer/BioNTech) puis le vaccin mRNA 1273 ou Spikevax® (NIH/Moderna) [16,17]. Ces deux vaccins à ARNm sont réalisés avec deux doses administrées en IM à 1 mois d'intervalle. Deux vaccins à ADN véhiculé par un adénovirus vivant atténué sont disponibles : celui développé par l'université d'Oxford et Astra-Zeneca (ChAdOx1/Vaxzevria®), deux doses sont administrées à 28 jours d'intervalle et celui développé par Janssen (Ad26.COV2-S) administré en une seule injection [18,19]. D'autres arriveront au fur et à mesure de l'avancée des phases 3 des essais cliniques (Fig. 1). Les vaccins à ARNm se sont petit à petit imposés par leur plus grande disponibilité, leur efficacité et leur tolérance. En effet, des décès liés à des thromboses ont été observés avec les vaccins à ADN [20]. Même si ces événements étaient exceptionnels, ils ont marqué les esprits dans la population générale qui ne voulait plus se faire vacciner avec ce type de vaccin. La disponibilité à grande échelle des vaccins à ARNm permet aujourd'hui à chacun d'être vacciné. La vaccination est recommandée pour les patients atteints de RIC en raison du risque de développer une forme plus sévère surtout en cas de traitements impactant l'immunité humorale ou cellulaire comme le méthotrexate, le rituximab, l'abatacept et les corticoïdes prolongés. Ces mêmes traitements réduisent l'efficacité des vaccins. En effet, dans une étude, les patients traités par méthotrexate développent une moins bonne réponse humorale et cellulaire que les sujets sains après deux doses de vaccins BNT162b [21]. En considérant un seuil d'efficacité arbitraire, les patients traités par méthotrexate ont une réponse humorale adéquate de 50 à 72 % contre 96 à 98 % chez les sujets sains. La réponse vaccinale semble donc altérée mais une limite importante de cette étude est l'âge des patients sous méthotrexate qui était

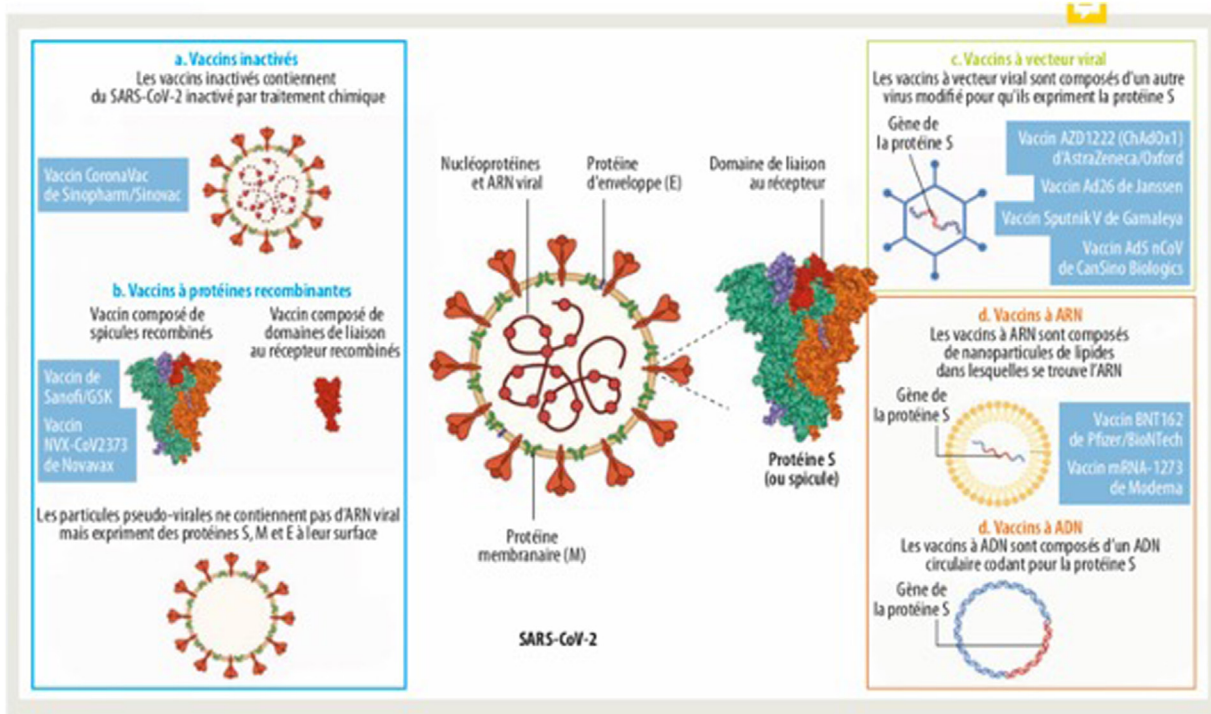


Fig. 1. Les différents vaccins contre la Covid-19.

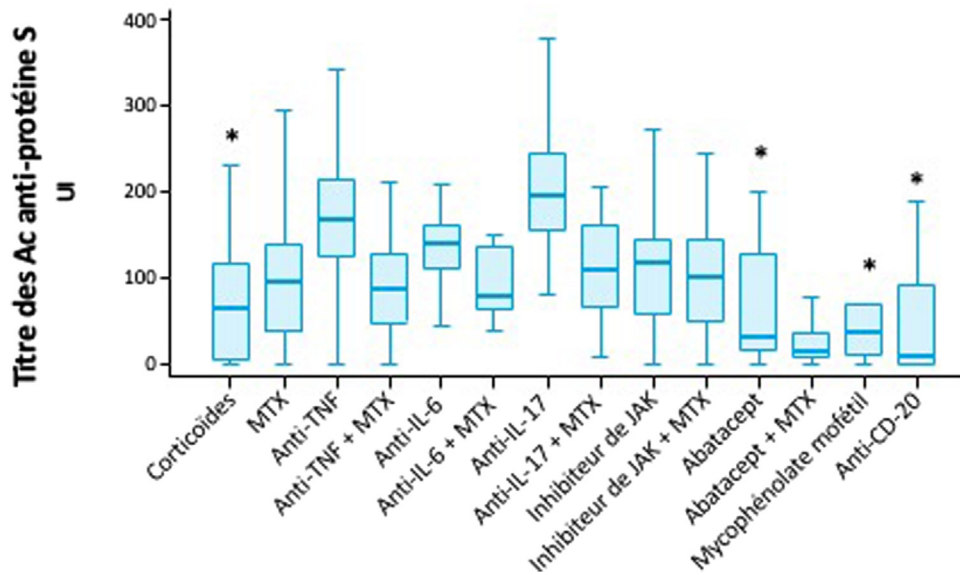


Fig. 2. Titres des anticorps anti-protéine Spike sous différents traitements de fond. * résultats significatifs après analyse multivariée en comparaison au groupe de patients atteints de psoriasis qui avait le taux de séropositivité le plus élevé. Adapté de Furer V et al. EULAR 2021. LB0003.

Tableau 1

Délaï entre l'administration des vaccins ARNm anti-Covid et les AINS, AIS, ou sDMARD, selon les recommandations américaines (ACR)²⁶.

Traitements	Anti-inflammatoires AINS	AIS	sDMARDs Méthotrexate	Léflunomide Azathioprine	Hydroxychloroquine Sulfasalazine	Mycophénolate Mofétil Cyclophosphamide IV
Délaï entre vaccin et traitement	Arrêt 24 heures avant le vaccin	Pas d'arrêt	Arrêt 1 semaine après chaque dose ou 2 semaines si une seule dose de vaccin	Pas d'arrêt		Arrêt 1 semaine après chaque dose de vaccin

sDMARD : traitement de fond synthétique ; AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien ; AIS : Anti-inflammatoire stéroïdien ; ACR : American College of Rheumatology.

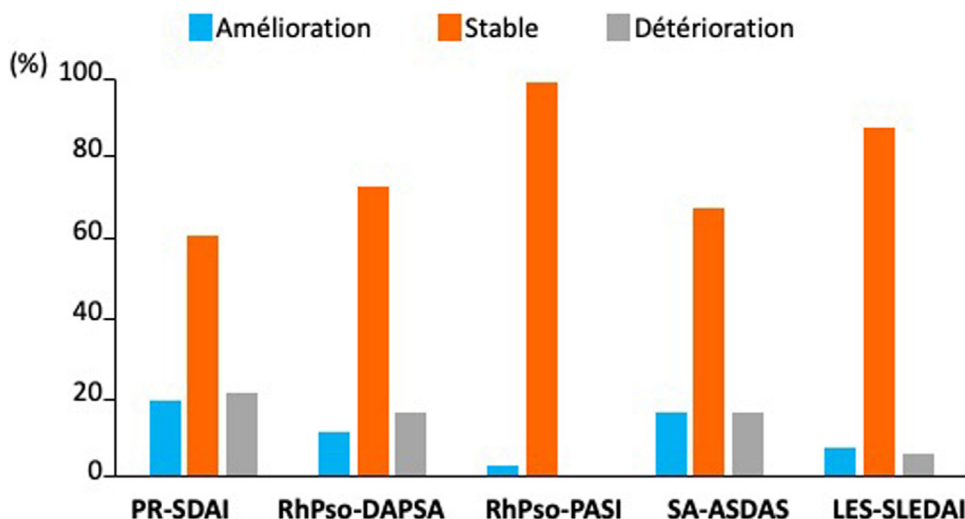


Fig. 3. Évolution du score d'activité après vaccination pour les différentes maladies inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde (PR-SDAI), Rhumatisme Psoriasique articulaire (Rhu Pso-DAPSA et cutanée rhum Pso-PASI, spondyloarthrite axiale (SpA-ASDAS) et lupus érythémateux systémique (LES-SLEDAI). Adaptée de Furer V et al.

Tableau 2

Délai entre l'administration des vaccins ARNm anti-Covid et le tDMARD, selon les recommandations américaines (ACR)²⁶.

Traitement	Ac anti-TNF Ac anti-IL6R Ac anti-IL-1R	Ustékinumab Ac ant-IL-17 Ac anti-IL23	Bélimumab	JAKi	Abatacept	Rituximab
Délai entre vaccin et traitement	Pas d'arrêt	Pas d'arrêt	Pas d'arrêt	Arrêt 1 semaine après chaque dose	– Sous cutanée : arrêt 1 semaine avant et après 1 ^e dose de vaccin – IV : délai de 4 semaines entre la 1 ^{re} dose de vaccin et la dernière perfusion d'abatacept et attendre encore 1 semaine avant de reprendre l'abatacept IV	Vacciner 4 semaines avant la prochaine perfusion de RTX

tDMARD : traitement de fond ciblé ; Ac : Anticorps ; IL-6R : récepteur de l'interleukine 6 ; IL-1R : récepteur de l'interleukine 1 ; JAKi : inhibiteur des Janus Activated Kinases ; ACR : American College of Rheumatology ; IV : intra-veineux.

significativement plus élevé (63 versus 49 ans). Toutefois, ce résultat n'apparaît pas surprenant car l'impact du méthotrexate sur la réponse humorale a également été observé avec d'autres vaccins contre le pneumocoque et la grippe [22]. Cette réponse réduite sous méthotrexate après vaccination ne semble pas aussi significative dans deux études israéliennes sur la vaccination anti-Covid en cas d'IMID [23,24]. Une étude prospective a comparé 710 patients atteints d'IMID (263 PR, 165 rhumatismes psoriasiques, 68 spondyloarthrites axiales, 101 lupus, 19 myosites, 20 connectivites et 70 vascularites) et 124 témoins sains qui ont été vaccinés avec deux doses de vaccin BNT162b2 administrées à 3 semaines d'intervalle. Deux à six semaines après la 2^e dose, une évaluation était réalisée pour évaluer l'efficacité sur le nombre de cas incidents de Covid-19 et une sérologie virale, l'activité de la maladie et les effets secondaires. Les patients atteints d'IMID étaient plus âgés que les témoins (56,76 ± 14,88 ans vs 50,76 ± 14,68 ; p < 0,001) et 95,2 % d'entre eux avaient un traitement immuno-modulateur. Sur l'ensemble de la population IMID, la réponse humorale après vaccination était observée pour 86 % des patients IMID contre 100 % chez les témoins. Une moins bonne réponse était observée particulièrement chez les patients atteints de myosite (36 %) et de vascularites à ANCA (30 %). La réponse humorale était significativement diminuée pour le rituximab (41 %), l'abatacept (71 % en monothérapie ; 40 % associé au méthotrexate), le mycophenolate mofetil (64 %) et les corticoïdes (66 %) (Fig. 2). Le rituximab diminuait très significativement la réponse humorale lorsqu'il était administré autour de la vaccination avec un taux de séropositivité de 1 % à 90 jours,

18 % à 180 jours et 52 % à 365 jours. Les anti-cytokines et les JAKi avaient peu d'impact sur la réponse humorale. À partir du registre français MAJIK, la séroconversion obtenue sous JAKi était observée pour 88 % des 113 patients atteints de RIC vaccinés contre la Covid-19 [25]. De rares effets secondaires graves ont été rapportés dans le groupe IMID : un herpès, 6 zozas, une péricardite, deux uvéites, et 3 décès (infarctus du myocarde, poussée de vascularite et infection chez un greffé rénal). L'activité des différentes maladies inflammatoires changeait peu après vaccination (Fig. 3). Des résultats similaires ont été rapportés dans une autre étude [24]. Au final, après vaccination avec un vaccin ARNm, la réponse humorale observée sous traitement immuno-modulateur est assez proche de celle observée avec d'autres vaccins. Les traitements dirigés contre les cytokines et les JAKi ont peu d'impact sur la réponse humorale vaccinale alors que les traitements ciblant les lymphocytes (méthotrexate, rituximab, abatacept, mycophénolate mofetil) s'accompagnent d'une moins bonne réponse. En pratique, il n'existe pas de contre-indication à la réalisation de la vaccination contre la Covid-19 chez les patients atteints de RIC. Cette vaccination doit se faire dans les meilleurs délais. La tolérance des vaccins à ARNm chez les patients atteints de RIC n'est pas très différente que chez des sujets sains avec un risque de poussée qui n'est pas différent en comparaison à d'autres vaccins. L'arrêt des traitements est non consensuel car les recommandations EULAR proposent de poursuivre les traitements [26] alors que les recommandations de l'ACR proposent un arrêt temporaire du traitement (Tableaux 1 et 2) pour le méthotrexate et les JAKi (7 jours après le vaccin), et l'abatacept

(7 jours avant et 7 jours après) [27]. Cet arrêt des traitements ne peut qu'améliorer la réponse vaccinale mesurée sur le titre des anticorps anti-protéine S mais ne sera envisagé que si l'activité de la maladie le permet et ne diffère pas l'administration des vaccins. Le rituximab est un traitement qui réduit considérablement la réponse anticorps des vaccins à ARNm. Pour cette raison, une 3^e dose avait déjà été recommandée 1 mois après la 2^e dose. La dernière dose de vaccin contre le SARS-CoV2 sera à placer 2 à 4 semaines avant le prochain cycle de rituximab si l'activité de la maladie le permet. Le titre des anticorps anti-protéine S apportant une protection contre une forme sévère de Covid n'est pas encore bien défini. Cependant, un titre supérieur ou égal à 260 BAU (Binding Antibody Unit) est un seuil qui serait à atteindre après un schéma vaccinal complet. Des formules permettent de convertir les résultats en unité arbitraire (UA) mesurés par les différents tests en BAU. En l'absence de séroconversion, des anticorps monoclonaux (casirivimab et imdévimab) peuvent être administrés tous les mois [28]. Des réponses complémentaires devraient être apportées par de prochaines études dont celle soutenue par la SFR : la cohorte COVID-RIC. Cette étude nationale multicentrique envisage d'évaluer l'efficacité de la vaccination dans une cohorte de 750 RIC.

En conclusion, la pandémie de Covid-19 a impacté la prise en charge des RIC. La téléconsultation s'est développée lors de la première vague mais a également montré ses limites. Pour les RIC, le risque de développer une forme sévère de la Covid-19 est plus lié aux comorbidités et aux traitements utilisés qu'à la maladie en l'absence d'une pneumopathie interstitielle. Les corticoïdes à posologie élevée et prolongée, et les traitements de fond ciblant les lymphocytes sont associés aux formes sévères de Covid-19 ainsi qu'à une moins bonne réponse aux vaccins à ARNm dirigés contre le SARS-Cov2. Ces vaccins s'imposeront dans le calendrier vaccinal de nos patients avec des rappels annuels car il faudra encore du temps pour sortir de cette crise internationale.

Déclaration de liens d'intérêts

Liens d'intérêt sur les 5 dernières années : Jacques Morel a reçu moins de 10 000 € d'honoraire des laboratoires Abbvie, Amgen, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Frésenius, Galapagos, Glaxo Smith Kline, Janssen, Lilly, Médac, Novartis, Pfizer, Sandoz. Jacques Morel a bénéficié d'une subvention de recherche de BMS et Pfizer. Christophe Richez a reçu moins de 10 000 € d'honoraire des laboratoires Abbvie, Amgen, Astra Zeneca, Biogen, Bristol Myers Squibb, Galapagos, Glaxo Smith Kline, Lilly, Novartis, Pfizer, Sandoz. Christophe Richez a bénéficié d'une aide pour sa recherche de Biogen, Lilly et Nordica-Pharma.

Références

- [1] FAI2R/SFR/SNFM/SOFREMIP/CR/IMIDIATE consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis*. 80:527-538.
- [2] Avouac J, Drumez E, Hachulla E, et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2021;3:e419-26.
- [3] Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020;79:859-66.
- [4] Chandan JS, Zemedikun DT, Thayakaran R, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Susceptibility to COVID-19. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:731-9.
- [5] Wong AY, MacKenna B, Morton CE, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of death from COVID-19: an OpenSAFELY cohort analysis based on two cohorts. *Ann Rheum Dis* 2021;80:943-51.
- [6] Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2021;80:930-42.
- [7] Sparks JA, Wallace ZS, Seet AM, et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1137-46.
- [8] Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:795-807.
- [9] Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;385:406-15.
- [10] Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430-6.
- [11] Cordtz R, Lindhardsen J, Soussi BG, et al. Incidence and severeness of COVID-19 hospitalisation in patients with inflammatory rheumatic disease: a nationwide cohort study from Denmark. *Rheumatology (Oxford)* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa897>.
- [12] D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US « hot spot ». *Ann Rheum Dis* 2020;79:1156-62.
- [13] Pablos JL, Galindo M, Carmona L, et al. Clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1544-9.
- [14] Bower H, Frisell T, Di Giuseppe D, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on morbidity and mortality in patients with inflammatory joint diseases and in the general population: a nationwide Swedish cohort study. *Ann Rheum Dis* 2021, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-219845>.
- [15] England BR, Roul P, Yang Y, et al. Risk of COVID-19 in Rheumatoid Arthritis: A National Veterans Affairs Matched Cohort Study in At-Risk Individuals. *Arthritis Rheumatol* 2021, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41800>.
- [16] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
- [17] Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
- [18] Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2021;396:1979-93.
- [19] Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:2187-201.
- [20] Sánchez van Kammen M, Heldner MR, Brodard J, et al. Frequency of thrombocytopenia and platelet factor 4/Heparin antibodies in patients with cerebral venous sinus thrombosis prior to the COVID-19 pandemic. *JAMA* 2021;326:332-8.
- [21] Haberman RH, Herati R, Simon D, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis* 2021, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220597>.
- [22] Hua C, Barnette T, Combe B, et al. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1016-26.
- [23] Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2021, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220647>.
- [24] Braun-Moscovici Y, Kaplan M, Braun M, et al. Disease activity and humoral response in patients with inflammatory rheumatic diseases after two doses of the Pfizer mRNA vaccine against SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis* 2021, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220503>.
- [25] Seror R, Camus M, Salmon J-H, et al. Do JAK inhibitors affect immune response to COVID-19 vaccination? Data from the MAJIK-SFR Registry. *Lancet Rheumatol* 2021, [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00314-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00314-3).
- [26] Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79:39-52.
- [27] Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:e30-45.
- [28] Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2021. *MAbs* 2021;13:1860476.